

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 2 年    9 月 2 5 日  
Date of Application:

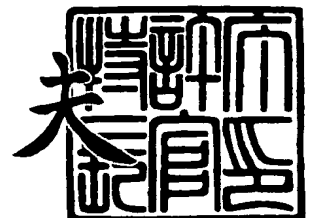
出 願 番 号                      特 願 2 0 0 2 - 2 7 9 1 4 7  
Application Number:  
[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 2 - 2 7 9 1 4 7 ]

出      願      人                      東ソー株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 3 年 1 1 月    4 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 PA211-0881

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D301/00  
C07D301/19  
C07D303/40

【発明者】

【住所又は居所】 山口県新南陽市大神四丁目 1 番 2 の 1

【氏名】 香川 巧

【発明者】

【住所又は居所】 山口県新南陽市政所 4 丁目 6 番 1 号 - 2 1 0

【氏名】 神原 武志

【発明者】

【住所又は居所】 山口県下松市東陽 3 丁目 7 番 4 号

【氏名】 属 秀雄

【特許出願人】

【識別番号】 000003300

【氏名又は名称】 東ソー株式会社

【代表者】 土屋 隆

【電話番号】 (03)5427-5134

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003610

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

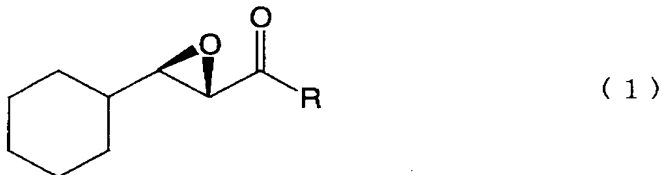
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性エポキシ化合物類、及びそれらの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (1) で示される光学活性エポキシエノン誘導体。

【化 1】

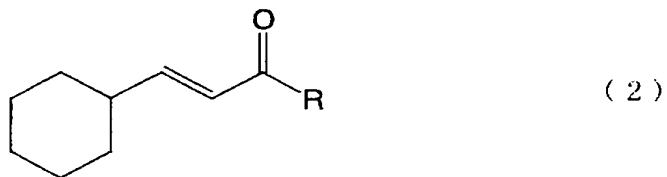


(式中、R はフェニル基、置換フェニル基又は *tert*-ブチル基を表す。)

【請求項 2】 一般式 (1) において、置換基 R が、フェニル基、4-メトキシフェニル基又は *tert*-ブチル基であることを特徴とする請求項 1 に記載の光学活性エポキシエノン誘導体。

【請求項 3】 下記一般式 (2)

【化 2】



(式中、R はフェニル基、置換フェニル基又は *tert*-ブチル基を表す。)

で示されるエノン誘導体を不斉酸化することを特徴とする請求項 1 又は請求項 2 に記載の光学活性エポキシエノン誘導体の製造方法。

【請求項 4】 一般式 (2) において、置換基 R が、フェニル基、4-メトキシフェニル基又は *tert*-ブチル基であることを特徴とする請求項 3 に記載の光学活性エポキシエノン誘導体の製造方法。

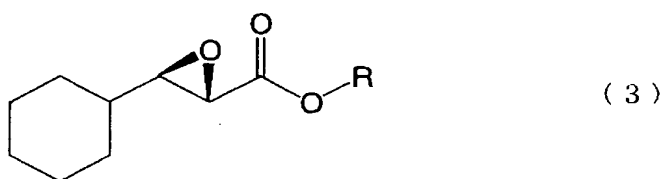
【請求項 5】 一般式 (2) で示されるエノン誘導体を、ランタノイドトリイソプロポキシド、(R)-1, 1'-ビス-2-ナフトール及びトリフェニルフォスフィンオキシド存在下、クメンヒドロパーオキシド又は *tert*-ブチルヒド

ロパーオキシドにより不斉酸化することを特徴とする請求項 3 又は請求項 4 に記載の光学活性エポキシエノン誘導体の製造方法。

【請求項 6】 ランタノイドトリイソプロポキシドが、ランタントリイソプロポキシドであることを特徴とする請求項 5 に記載の光学活性エポキシエノン誘導体の製造方法。

【請求項 7】 下記一般式 (3) で示される光学活性エポキシエステル誘導体。

【化 3】



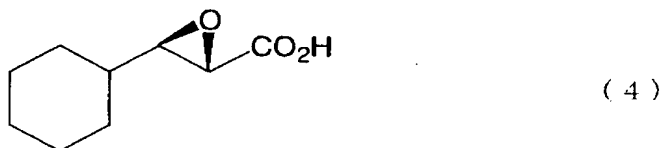
(式中、R はフェニル基、置換フェニル基又は *tert*-ブチル基を表す。)

【請求項 8】 一般式 (3) において、置換基 R が、フェニル基、4-メトキシフェニル基又は *tert*-ブチル基であることを特徴とする請求項 7 に記載の光学活性エポキシエステル誘導体。

【請求項 9】 請求項 1 又は請求項 2 に記載の一般式 (1) で示される光学活性エポキシエノン誘導体を酸化剤により酸化することを特徴とする請求項 7 又は請求項 8 に記載の一般式 (3) で示される光学活性エポキシエステル誘導体の製造方法。

【請求項 10】 請求項 7 又は請求項 8 に記載の一般式 (3) で示される光学活性エポキシエステル誘導体を加水分解することを特徴とする下記式 (4)

【化 4】



で示される光学活性 (2S, 3R)-2,3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオン酸の製造方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明の新規中間体及び光学活性 (2S, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオン酸は医農薬の製造中間体として有用な化合物である。

**【0002】****【従来の技術】**

エノン誘導体の不斉酸化反応としては、チタンテトライソプロポキシドと光学活性酒石酸ジエチルを用い、さらに *tert*-ブチルヒドロパーオキシドを用いた *trans*-アリルアルコールの不斉酸化反応が知られている (例えば、非特許文献1 参照)。

**【0003】**

また、2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオン酸の製造方法としては、*cis*-2, 3-エポキシ-4-フェニルブタン-1-オールの  $\text{RuO}_4$  を用いて光学活性酸化し、光学活性 *cis*-2, 3-エポキシ-4-フェニルブタン酸を製造する方法が知られている (例えば、非特許文献2、非特許文献3 参照)。

**【0004】****【非特許文献1】**

K. B. Sharpless, et. al., J. Am. Chem. Soc. 109, 5765 (1987)

**【非特許文献2】**

K. B. Sharpless, et. al., J. Org. Chem., 50, 1560 (1985)

**【非特許文献3】**

K. B. Sharpless, et. al., J. Org. Chem., 46, 3936 (1981)

**【0005】****【課題を解決するための手段】**

しかしながら、これら従来の方法は、工業的な製法としては満足できるものではなかった。例えば、従来の *trans*-アリルアルコールの不斉酸化反応においては、反応時に大量の酸化剤が反応系内に存在するため、少量の製造時には問題とならないが、大量の製造においては爆発等の危険を伴う方法であり、工業的な製法とは言えなかった。

【0006】

本発明者等は、工業的に安全な製法の開発について鋭意検討した結果、本発明のエノン誘導体を原料とし、新規中間体を經由し誘導する方法を見出し、本発明を完成させるに至った。

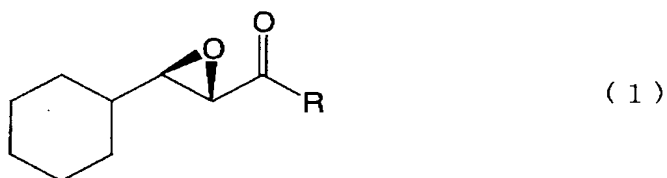
【0007】

すなわち本発明は、

①：下記一般式（1）

【0008】

【化5】



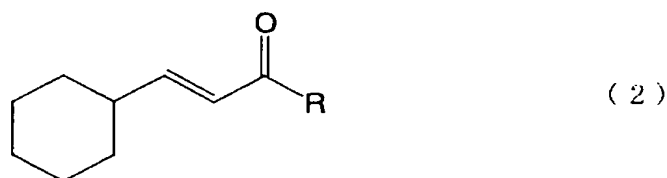
（式中、Rはフェニル基、置換フェニル基又は *tert*-ブチル基を表す。）

で示される光学活性エポキシエノン誘導体、

②：下記一般式（2）

【0009】

【化6】



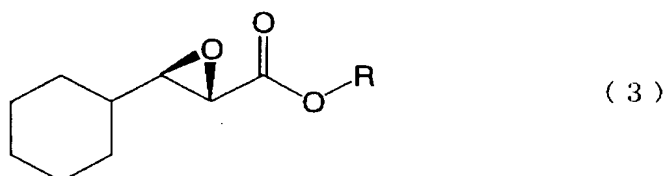
（式中、Rはフェニル基、置換フェニル基又は *tert*-ブチル基を表す。）

で示されるエノン誘導体を不斉酸化することを特徴とする上記一般式 (1) で示される光学活性エポキシエノン誘導体の製造方法、

③: 下記一般式 (3)

【0010】

【化7】



(式中、Rはフェニル基、置換フェニル基又はtert-ブチル基を表す。)

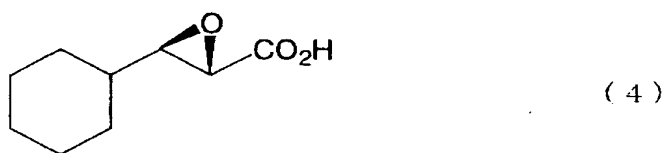
で示される光学活性エポキシエステル誘導体、

④: 上記一般式 (1) で示される光学活性エポキシエノン誘導体を酸化剤により酸化することを特徴とする上記一般式 (3) で示される光学活性エポキシエステル誘導体の製造方法、並びに

⑤: 上記一般式 (3) で示される光学活性エポキシエステル誘導体を加水分解することを特徴とする下記式 (4)

【0011】

【化8】



で示される光学活性 (2S, 3R) - 2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオン酸の製造方法である。

【0012】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0013】

本発明の上記一般式 (1) で示される光学活性エポキシエノン誘導体としては

、具体的には、(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-1-フェニル-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン、(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-1-tert-ブチル-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン、(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-1-(4-メトキシフェニル)-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン等が挙げられる。

#### 【0014】

本発明の上記一般式(1)で示される光学活性エポキシエノン誘導体は、例えば、上記一般式(2)で示されるエノン誘導体を不斉酸化することにより製造することができる。

#### 【0015】

本発明の上記一般式(2)で示されるエノン誘導体の調製方法としては特に限定するものではないが、例えば、シクロヘキサンカルボキシアルデヒドとアセトフェノンの交差アルドール反応により調製することができる。具体的には、アセトフェノンやメチル tert-ブチルケトンのシリルエノールエーテルやリチウムエノレートを形成後、シクロヘキサンカルボキシアルデヒドと反応させ、次いで生成したアルドール誘導体を酸等により脱水することにより調製される。

#### 【0016】

本発明の上記一般式(1)で示されるエポキシエノン誘導体の調製に当っては、ランタノイドトリイソプロポキシド、(R)-1, 1-ビス-2-ナフトール、トリフェニルフォスフィンオキシド及びクメンヒドロパーオキシドからなる触媒を用い、クメンヒドロパーオキシドにより不斉酸化反応を行うことが好ましい。

#### 【0017】

本発明において、不斉酸化反応に適用可能なランタノイドトリイソプロポキシドとしては、希土類金属アルコキシドであれば特に限定するものではないが、好ましくはランタントリイソプロポキシド、イッテリビウムトリイソプロポキシドであり、特に好ましくはランタントリイソプロポキシドである。

#### 【0018】

本発明において、不斉酸化反応に使用するランタノイドトリイソプロポキシドとしては、あらゆる製法により調製したものが使用可能であり、特に限定されない。



。ランタノイドトリイソプロポキシドの使用量としては、反応に用いる上記一般式(2)で示されるエノン誘導体に対して、通常0.1モル%～30モル%使用する。

#### 【0019】

本発明において、不斉酸化反応に使用する(R)-1,1'-ビ-2-ナフトールの量は、反応に使用するランタンイソプロポキシドに対して通常1～2モル量であるが、好ましくは1～1.5モル量である。

#### 【0020】

本発明において、不斉酸化反応に使用するトリフェニルフォスフィンオキシドの量は、反応に使用するランタントリイソプロポキシドに対して、1～5モル量、好ましくは1.1～3モル量使用する。

#### 【0021】

本発明において、不斉酸化反応に使用するクメンヒドロパーオキシド又はtert-ブチルヒドロパーオキシドの量は、触媒形成時にランタンイソプロポキシドに対して通常1～4モル量使用し、さらに反応時には反応に用いる一般式(1)で示されるエノン誘導体に対して通常1～2モル量使用する。

#### 【0022】

本発明において、不斉酸化反応に際しては、ランタノイドトリイソプロポキシド、(R)-1,1'-ビ-2-ナフトール、トリフェニルフォスフィンオキシド並びにクメンヒドロパーオキシドからなる触媒溶液を予め調製し、基質とクメンヒドロパーオキシド又はtert-ブチルヒドロパーオキシドとを混合して触媒溶液に供給し反応を行っても良いし、基質とクメンヒドロパーオキシド又はtert-ブチルヒドロパーオキシドを各々別々に触媒溶液に供給し反応を行っても良い。

#### 【0023】

本発明において、不斉酸化反応に際しては、系内を無水に保つために、必要に応じて、粉末又は成型体のモレキュラシーブス-4A、モレキュラシーブス-3A等のゼオライトを適量使用しても良い。

#### 【0024】

本発明において、不斉酸化反応に適用可能な溶剤としては、具体的には、テトラヒドロフラン（以下THFと略す）、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類等があげられるが、好ましくはエーテル類であり、特に好ましくはTHFである。

#### 【0025】

本発明において、不斉酸化反応の反応温度としては、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $30^{\circ}\text{C}$ の反応で実施可能であるが、上記一般式（1）で示される光学活性エポキシエノン誘導体を高光学純度で得るためには、 $-10\sim 20^{\circ}\text{C}$ での実施が好ましい。

#### 【0026】

本発明の不斉酸化反応の反応時間としては、基質濃度、触媒量、触媒濃度、反応温度により異なるが通常基質を添加終了後、 $0.5\sim 24$ 時間以内に反応が完結する。

#### 【0027】

本発明の不斉酸化反応の後処理としては、特に限定するものではないが、通常、飽和の塩化アンモニウム水溶液を添加して触媒を分解した後、余剰に存在するクメンヒドロパーオキシドを亜硫酸ナトリウム水溶液等で分解し、引き続きシリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製することにより、目的とする上記一般式（1）で示される光学活性エポキシエノンを得る。

#### 【0028】

本発明の上記一般式（3）で示される光学活性エポキシエステル誘導体としては、具体的には、フェニル（2S, 3R）-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオネート、4-メトキシフェニル（2S, 3R）-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオネート、tert-ブチル（2S, 3R）-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオネート等が挙げられる。

#### 【0029】

本発明の上記一般式（3）で示される光学活性エポキシエステル誘導体の製造方法としては、特に限定するものではないが、例えば、上記一般式（1）で示される光学活性エポキシエノン誘導体を酸化剤により酸化させる反応により得るこ

とができる。

#### 【0030】

本発明の上記一般式(3)で示される光学活性エポキシエステル誘導体の製造において、適用可能な酸化剤としては、特に限定するものではないが、具体的には、過硫酸カリウム、過酸化水素、過酢酸、過ぎ酸、トリフルオロ過酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、クメンヒドロパーオキシド等が挙げられ、安全性及び操作性より、好ましくはm-クロロ過安息香酸である。

#### 【0031】

本発明の上記一般式(3)で示される光学活性エポキシエステル誘導体の製造に際して使用する酸化剤は、反応に用いる上記一般式(1)で示される光学活性エポキシエノン誘導体に対して、通常1～10モル量使用する。

#### 【0032】

本発明の上記一般式(3)で示される光学活性エポキシエステル誘導体の製造に使用する溶剤としては、反応に不活性な溶剤であれば特に限定するものではないが、通常、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン等を使用し、反応に用いる上記一般式(1)で示されるエポキシエノンに対して5～100重量倍量使用する。また必要に応じて、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸等のPH調節剤をさらに添加しても良い。

#### 【0033】

本発明の上記一般式(3)で示される光学活性エポキシエステル誘導体の製造における反応温度及び時間としては、反応に用いる上記一般式(1)で示されるエポキシエノン誘導体の種類により異なり、特に幻影するものではないが、通常0～60℃の温度範囲で1～48時間で反応は完結する。また、原料が残存する場合は所定時間反応させた後、さらに酸化剤を添加しても良いし、酸化剤の分解物を除去後さらに反応を行っても良い。

#### 【0034】

本発明の上記一般式(3)で示される光学活性エポキシエステル誘導体の製造

後の後処理としては、特に限定するものではないが、通常、飽和の重曹水等のアルカリ水溶液で洗浄し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製等により目的物を得る。

#### 【0035】

本発明においては、上記一般式(3)で示される光学活性エポキシエステル誘導体を加水分解することにより、上記一般式(4)で示される(2S、3R)-2,3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオン酸を得る。具体的には、トルエン、メタノール、水-メタノール混合溶剤又は水-メタノール-トルエン混合溶媒中で、所定量のアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物を反応させる。

#### 【0036】

本発明の上記一般式(4)で示される(2S、3R)-2,3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオン酸の製造に使用するアルカリ金属水酸化物としては、具体的には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ルビジウム、水酸化セシウム、水酸化マグネシウム、水酸化ストロンチウム等が挙げられ、その使用量としては、反応に用いる上記一般式(3)で示される光学活性エポキシエステル誘導体に対して、通常1~20モル量使用する。

#### 【0037】

本発明の上記一般式(4)で示される(2S、3R)-2,3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオン酸の製造に使用する溶剤の量は、反応に用いる上記一般式(3)で示される光学活性エポキシエステル誘導体に対して、通常1~40重量倍量使用する。また混合溶剤を使用する際に混合溶剤の比率は、特に限定するものではないが、反応に用いる光学活性エポキシエステル誘導体が溶解する比率であればよい。

#### 【0038】

本発明の上記一般式(4)で示される(2S、3R)-2,3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオン酸の製造に際しての反応温度及び時間は、特に限定するものではないが、通常-5℃~30℃、1~12時間で反応は完結する。

#### 【0039】

本発明の上記一般式(4)で示される(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオン酸の製造後の後処理としては、特に限定するものではないが、例えば、溶剤を留去後、油溶解性の不純物をエーテル類又はハロゲン化炭化水素系溶剤等で抽出除去し、次いで塩酸等の酸を添加することによりPHを4以下とし、酢酸エチル又はジエチルエーテル等のエーテル類で抽出、乾燥、濃縮することにより目的物の光学活性(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-3-プロピオン酸を得る。

#### 【0040】

##### 【発明の効果】

本発明により、光学活性(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-3-プロピオン酸及びその新規中間体、並びにそれらの工業的に安全な製造方法が提供される。

#### 【0041】

また本発明において、不斉酸化反応において触媒成分として使用される(R)-1, 1'-ビ-2-ナフトールを、(S)-1, 1'-ビ-2-ナフトールに置き換えることにより、本発明の化合物とは光学的に対照な(2R, 3S)体の調製も可能となる。

#### 【0042】

##### 【実施例】

以下実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は実施例のみに限定されるものではない。なお化合物の分析については下記機器を使用し実施した。

#### 【0043】

(<sup>1</sup>H-NMR及び<sup>13</sup>C-NMR測定)

Varian製Gemini-200を使用。

#### 【0044】

(赤外吸光測定)

Perkin Elmer製2000FT-IRを使用。

(質量分析)

日立製M-80Bを使用。

(比旋光度)

堀場製作所製 S E P A - 3 0 0 を使用。

【0045】

参考例 1

滴下ロート及び攪拌機を備えた、2000 ml の 3 つ口フラスコを窒素置換した後、これにジイソプロピルアミン (98.3 g, 971 mmol) 及び T H F (540 ml) を仕込み -70℃ に冷却した。次いでこれに n - ブチルリチウム (15% ヘキサン溶液, 394 g, 922 mmol) を 10 分かけて滴下し、さらに同温度で 1 時間攪拌を行った。引き続き、同反応液に同温度で、アセトフェノン (116.7 g, 971 mmol) を滴下し、同温度で 3 時間攪拌した後、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド (99.0 g, 883 mmol) を添加、さらに 2 時間反応を行った。

【0046】

反応終了後、0℃ に冷却した飽和の塩化アンモニウム水溶液 (287 g) に反応液を添加、酢酸エチル (890 ml × 2 回) で抽出、濃縮の後粗製のアルドール誘導体を得た。

【0047】

滴下ロート及び攪拌子を備えた、200 ml の 3 つ口フラスコに得られたアルドール誘導体及びジクロロメタン (2000 ml) を仕込み、0℃ に冷却の後、これに濃硫酸 (100 g, 1.01 mol) を添加し、室温で 1 時間反応を行った。

【0048】

反応終了後、水洗 (500 ml × 2 回)、飽和の重曹水洗浄 (200 ml × 4 回)、分液、乾燥、濃縮、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 ~ 90/10, v o l / v o l) で精製することにより目的物の 1 - フェニル - 3 - シクロヘキシル - 2 - プロペン - 1 - オン (156.5 g, 730 mmol) を得た (収率 83%)。

【0049】

<分析結果>

融点: 50-51℃

MS ( $m/z$ ) = 214 [M+]

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08-1.48 (m, 5H), 1.60-1.98 (m, 5H), 2.12-2.38 (m, 1H), 6.82 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.02 (dd,  $J=7.8, 3.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.38-7.61 (m, 3H), 7.86-7.98 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.8, 26.0, 31.9, 41.0, 123.3, 128.3, 128.4, 132.4, 138.1, 154.7, 191.1

IR (KBr): 2921, 2943, 1663, 1614, 1443, 1365, 1273, 1234, 1019, 985, 692  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0050】

##### 実施例 1

滴下ロート及び攪拌機を備えた2000 mlの3つ口フラスコを窒素置換した後、これに乾燥モレキュラーシーブス4A (200 g)、(R)-1, 1'-ビ-2-ナフトール (5.98 g, 20.9 mmol)、トリフェニルフォスフィンオキシド (15.84 g, 56.9 mmol) 及びTHF (950 ml) を仕込み溶解させた。次いでこれにランタントリイソプロポキシド (6.0 g, 19.0 mmol) のTHF (40 ml) 溶液を添加し、室温で1時間攪拌の後、さらにクメンヒドロパーオキシド (80%濃度, 6.1 g, 32.1 mmol) を添加、引き続き室温で2時間攪拌を行った。

#### 【0051】

反応液が緑色を呈したことを確認の後、0℃に冷却、別容器で調製した1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オン (203.3 g, 949 mmol) のTHF (457 ml) 溶液を滴下ロートに仕込み、1時間かけて滴下した後、さらに同温度で4時間反応を行った。

#### 【0052】

反応終了後、飽和の塩化アンモニウム水溶液 (400 ml) を添加、5%亜硫酸ナトリウム水溶液 (225 ml) を添加、ろ過、分液、水層をジクロロメタン

(200 ml × 2 回) で抽出、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 ~ 95/5, vol/vol) で精製することにより目的物の (2S, 3R) - 1-フェニル-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン (174.8 g, 759 mmol) を得た (収率 80%) 。

### 【0053】

#### <分析結果>

MS (m/z) = 230 [M+]

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06-1.58 (m, 6H), 1.61-2.00 (m, 5H), 2.96 (dd,  $J=3.3, 1.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.09 (d,  $J=1.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.44-7.67 (m, 3H), 7.97-8.07 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.4, 25.6, 26.1, 29.0, 29.5, 40.1, 56.4, 64.2, 128.1, 128.7, 133.6, 135.5, 194.6

IR (KBr): 2927, 2853, 1690, 1598, 1580, 1450, 1230, 902, 703, 666  $\text{cm}^{-1}$

比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.6^\circ$  ( $C=1.11$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

HPLC: Daicel 製 Chiralcel OB-H (4.6 mm ID × 250 mm L), ヘキサン/イソプロパノール = 9/1 (vol 比), 1.0 ml/min, UV = 254 nm, 6.9 min (2S, 3R), 7.7 min (2R, 3S), 98.0% ee。

### 【0054】

#### 実施例 2

リービッヒコンデンサーを備えた 2000 ml のナス型フラスコに実施例 1 で得られた (2S, 3R) - 1-フェニル-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン (40.5 g, 176 mmol)、 $m$ -クロロ過安息香酸 (70% 純度, 130 g, 527 mmol)、トルエン (850 ml) を仕込み、55℃で 12 時間反応を行った。



## 【0055】

反応終了後、室温に冷却、析出物をろ過の後、さらにm-クロロ過安息香酸（70%純度，87 g，353 mmol）を反応液に添加し、55℃で12時間反応を行った。

## 【0056】

反応終了後、室温まで冷却、5%の亜硫酸ナトリウム水溶液（500 g）で余剰のm-クロロ過安息香酸を分解、析出物をろ過、飽和重曹水（200 ml×6回）で洗浄、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～95／5，vol／vol）で精製することにより目的物のフェニル（2S，3R）-2，3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオネート（4.7 g，141 mmol）を得た（収率80%）。

## 【0057】

<分析結果>

融点：59-60℃

MS (m/z) = 246 [M+]

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.52 (m, 6H), 1.61-1.97 (m, 5H), 3.15 (dd,  $J=3.2, 1.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.50 (d,  $J=1.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.08-7.45 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.4, 25.6, 26.1, 28.8, 29.3, 39.5, 51.9, 63.0, 121.1, 126.1, 129.4, 150.1, 168.0

IR (KBr): 2931, 2848, 1769, 1483, 1449, 1242, 1184, 1172, 1156, 972, 881, 777, 722, 690  $\text{cm}^{-1}$

比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.5^\circ$  (C=1.08,  $\text{CHCl}_3$ )

HPLC: Daicel製 Chiralcel OD-H (4.6 mm ID×250 mmL), ヘキサン／イソプロパノール＝9／1 (vol比), 1.0 ml/min, UV=254 nm, 5.6 min (2R, 3S), 7.3 min (

2 S, 3 R), >99.0% ee。

### 【0058】

#### 実施例 3

滴下ロート及び攪拌機を備えた2000mlの3つ口フラスコに、実施例2で得られたフェニル (2 S, 3 R) - 2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオネート (54.0 g, 219 mmol) 及びメタノール (437 ml) を仕込み、0℃に冷却した。次いでこれに4%の水酸化ナトリウム水溶液 (250 g, 250 mmol) を1時間かけて添加し、さらに同温度で2時間反応を行った。

### 【0059】

反応終了後、リン酸二水素ナトリウム・2水和物 (3.42 g) を添加した後、溶剤を留去、水 (250 ml) を添加、ジクロロメタン (50 ml × 4回) で抽出、次いでリン酸二水素ナトリウム・2水和物 (116 g) を添加した後、酢酸エチル (50 ml × 4回) 抽出、次いで10%塩酸水溶液 (200 ml) を添加し、PHを3とした後、酢酸エチル (50 ml × 3回) 抽出、乾燥、濃縮することにより粗製の (2 S, 3 R) - 2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオン酸 (20.5 g) を得た。得られた粗製物を n-ヘプタン/トルエン = 2/1 (vol/vol) で再結晶することにより目的物の (2 S, 3 R) - 2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロピオン酸 (18.0 g, 106 mmol) を得た (収率48%)。

### 【0060】

#### <分析結果>

融点: 64-65℃

MS (m/z) = 170 [M+]

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.98-1.48 (m, 6 H), 1.56-1.94 (m, 5 H), 3.03 (dd, J = 3.1, 1.0 Hz, 1 H), 3.32 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 10.85-11.23 (br, 1 H)

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.4, 25.5, 26.0,

28.7, 29.2, 39.4, 51.4, 63.1, 175.2

IR (KBr): 3009, 2929, 2851, 1715, 1638, 1448, 1252, 902, 882, 678  $\text{cm}^{-1}$

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +20.8^\circ$  ( $C=1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

HPLC: Daicel 製 Chiralcel OD-H (4.6 mm ID  $\times$  250 mm L), ヘキサン/イソプロパノール/トリフルオロ酢酸 = 95/5/0.5 (vol 比), 1.0 ml/min, UV = 210 nm, 6.5 min (2R, 3S), 7.2 min (2S, 3R), >99.0% ee

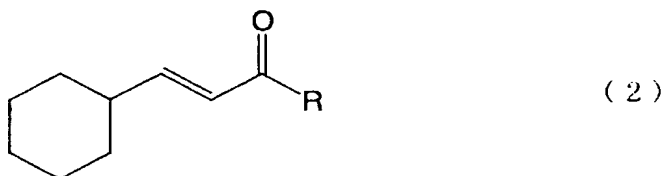
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光学活性 (2S, 3R) - 2, 3-エポキシ-3-プロピオン酸及びその新規中間体、並びにそれらの工業的により安全な製造方法を提供する。

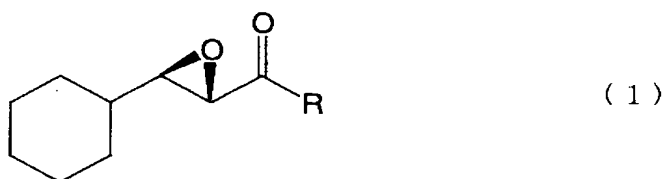
【解決手段】 下記一般式 (2)

【化1】



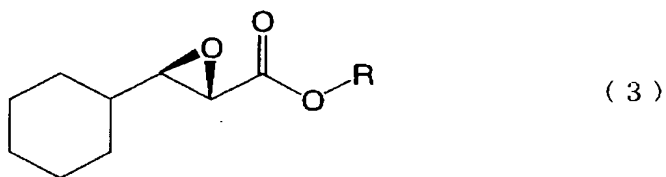
で示されるエノン誘導体を不斉酸化して、下記一般式 (1)

【化2】



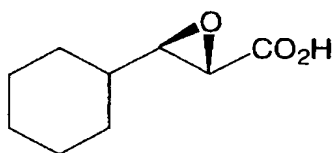
で示される光学活性エポキシエノン誘導体を製造し、これを酸化して下記一般式 (3)

【化3】



で示される光学活性エポキシエステル誘導体を製造し、これを加水分解して、下記式 (4)

【化 4】



(4)

で示される光学活性 (2 S, 3 R) - 2, 3 - エポキシ - 3 - シクロヘキシルプロピオン酸を製造する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 2 7 9 1 4 7
受付番号	5 0 2 0 1 4 3 2 3 4 0
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 4 年 9 月 2 6 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成14年 9月25日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 2 - 2 7 9 1 4 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 3 3 0 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 1 2 月 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

山口県新南陽市開成町 4 5 6 0 番地

氏 名

東ソー株式会社

2. 変更年月日

2 0 0 3 年 4 月 2 1 日

[変更理由]

住所変更

住 所

山口県周南市開成町 4 5 6 0 番地

氏 名

東ソー株式会社